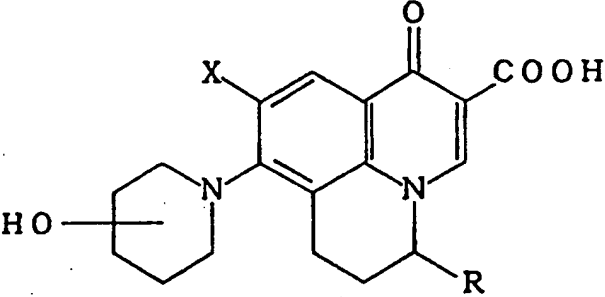




PCT

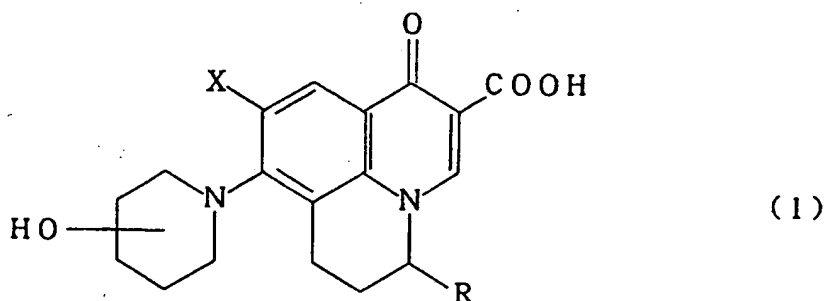
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>A61K 31/435, C07D 455/04</p>  | <p>A1</p>  | <p>(11) 国際公開番号 WO97/44034</p> <p>(43) 国際公開日 1997年11月27日(27.11.97)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01667</p> <p>(22) 国際出願日 1997年5月19日(19.05.97)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平8/124531 1996年5月20日(20.05.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>大塚製薬株式会社<br/>(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP)<br/>〒101 東京都千代田区神田司町二丁目9番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および<br/>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br/>ヒッテル ノルベルト(HITTEL, Norbert)(DE/DE)<br/>63110 ロドガウ6 ゼリゲンスタエドター ストラーセ2<br/>Rodgau, (DE)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.)<br/>〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号<br/>アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p>  | <p>(81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (DE, ES, FR, GB, IT).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |   |
| <p>(54) Title: REMEDY FOR ROSACEA</p> <p>(54) 発明の名称 ロゼシア治療剤</p> <p>(57) Abstract<br/>A remedy for rosacea being efficacious even against intractable rosacea which cannot be completely cured by using remedies comprising antibiotics such as minocycline and having a low toxicity, little side effects and a long-lasting drug effect. The remedy for rosacea contains as the active ingredient at least one compound selected from the group consisting of benzo-heterocyclic derivatives represented by general formula (1) and salts thereof, wherein R represents lower alkyl; and X represents halogeno.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> |  |   |

(57) 要約

ミノサイクリン等の抗生物質の治療剤でも完治しない難治性のロゼシア (Rosacea) にも有効であり、毒性が低く、副作用が少なく、且つ長時間に亘る薬効持続性を有しているロゼシア治療剤を提供する。

本発明のロゼシア治療剤は、一般式 (1)



〔式中、Rは低級アルキル基、Xはハロゲン原子を示す。〕

で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするものである。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

|    |              |    |             |    |          |    |            |
|----|--------------|----|-------------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア        | ES | スペイン        | LR | リベリア     | SG | シンガポール     |
| AM | アルメニア        | FI | フィンランド      | LS | レソト      | SI | スロヴェニア     |
| AT | オーストリア       | FR | フランス        | LT | リトアニア    | SK | スロヴァキア共和国  |
| AU | オーストラリア      | GA | ガボン         | LU | ルクセンブルグ  | SL | シエラレオネ     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GB | 英国          | LV | ラトヴィア    | SN | セネガル       |
| BA | ボスニア・エルツェゴビナ | GE | グルジア        | MC | モナコ      | SZ | スワジランド     |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ         | MD | モルドヴァ共和国 | TD | チャド        |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア        | MG | マダガスカル   | TC | タークス       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GN | ギニア         | MK | マケドニア共和国 | TJ | タジキスタン     |
| BG | ブルガリア        | GR | ギリシャ        |    | ラヴィア共和国  | TM | トルクメニスタン   |
| BJ | ベナン          | HU | ハンガリー       | ML | マリ       | TR | トルコ        |
| BR | ブラジル         | ID | インドネシア      | MN | モンゴル     | TT | トリニダード・トバゴ |
| BY | ベラルーシ        | IE | アイルランド      | MR | モーリタニア   | UA | ウクライナ      |
| CA | カナダ          | IL | イスラエル       | MW | マラウイ     | UG | ウガンダ       |
| CF | 中央アフリカ共和国    | IS | アイスランド      | MX | メキシコ     | US | 米国         |
| CG | コンゴ          | IT | イタリア        | NE | ニジェール    | UZ | ウズベキスタン    |
| CH | スイス          | JP | 日本          | NL | オランダ     | VN | ヴェトナム      |
| CJ | コート・ジボアール    | KE | ケニア         | NO | ノルウェー    | YU | ユーゴスラビア    |
| CM | カメルーン        | KG | キルギスタン      | NZ | ニュージーランド | ZW | ジンバブエ      |
| CN | 中国           | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | PL | ポーランド    |    |            |
| CU | キューバ         | KR | 大韓民国        | PT | ポルトガル    |    |            |
| CZ | チェコ共和国       | KZ | カザフスタン      | RO | ルーマニア    |    |            |
| DE | ドイツ          | LC | セントルシア      | RU | ロシア連邦    |    |            |
| DK | デンマーク        | LI | リヒテンシュタイン   | SD | スーダン     |    |            |
| EE | エストニア        | LK | スリランカ       | SE | スウェーデン   |    |            |

## 明 細 書

## ロゼシア治療剤

## 5 技術分野

本発明は、ロゼシア治療剤に関する。

## 背景技術

10 ロゼシア(Rosacea: 酒さ)は、有色人種にとっては稀な疾患であるが、肌の色の薄い人種、特に白色人種では普通に見られる疾患であり、患者の数も多い。臨床症状の程度により、第1度(額、頬、鼻背等の毛細血管拡張性紅斑)、第2度(酒さ性ざ瘡、毛孔一致性丘疹、膿疱が混在する)及び第3度(鼻瘤、鼻尖部の暗赤色腫瘤と毛孔開大)に分類されている。顔面の潮紅(赤ら顔)から始まり、丘疹、膿疱あるいは鼻瘤、鼻尖部腫瘤という重大な外観的な障害と、脂漏または  
15 感情的ストレスや環境温度の変化による顔面の熱感の増強のため、ロゼシア患者に精神的・肉体的苦痛をもたらしている。

現在のところ、ロゼシアの真の病因は不明である(皮膚科治療ハンドブック第380~381頁・南山堂、1987年、Gerd Plewing, Albert M. Kligman, ACNE and ROSACEA, 2nd, Completely Revised and Enlarged Edition, Springer- Verlag,  
20 431~454頁、1993年)。ロゼシアは、分類学上、アクネ(acne: ざ瘡又はいわゆるにきび)と混同されやすく、またアクネと共存し得るものではあるが、両者は根本的に異なる疾病である。血管増生による顔面潮紅を特徴とし、進行すれば鼻瘤、鼻尖部腫瘤を招来する。消化器病、高血圧症、毛嚢虫、感情的ストレス、遺伝素因などが病因として議論されてはいるが、未だ明らかになっていない。

25 従って、今日までロゼシア治療剤として確立された治療薬は未だ見い出されておらず、現状では、いわゆる対症療法として、後発的な皮膚疾患を治療するためのミノサイクリン、テトラサイクリン系抗生物質等の使用、メトロニダゾール(駆虫剤)の使用、精神的ストレスの排除、食事療法、ビタミンB<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>の補助

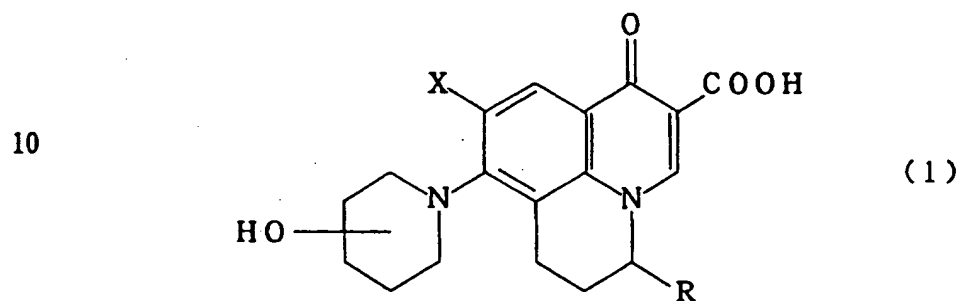
的併用等が行われているにすぎない。

従って、より有用なロゼシアの治療薬の研究・開発が切望されている。

本発明は、有用なロゼシア治療剤を提供することを目的とする。

## 5 発明の開示

本発明者は、上記の現状に鑑み、ロゼシア治療剤を開発すべく鋭意研究を重ねるうち、一般式(1)



〔式中、Rは低級アルキル基、Xはハロゲン原子を示す。〕

15 で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種がロゼシア治療剤の有効成分として好適に使用できることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

20 即ち、本発明は、上記一般式(1)で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするロゼシア治療剤、ロゼシア治療剤を製造するための上記化合物の少なくとも1種の使用、及び上記化合物の少なくとも1種を用いるロゼシアの治療方法に係る。

上記一般式(1)で表されるベンゾヘテロ環誘導体又はその塩は、例えば特公平1-41127号公報等に記載されているように公知の化合物であり、その詳細な製造法のほか、これらの化合物が抗菌剤として有用であることが記載されている。

25 しかしながら、これらのベンゾヘテロ環誘導体及びその塩が、今日まで病因が不明で且つ治療が困難とされていたロゼシアの治療に有効であるか否かは、当業者にも予測不可能なことである。

本発明のロゼシア治療剤は、従来のミノサイクリン等の抗生物質の治療剤でも

完治しない難治性のロゼシアにも有効であり、ロゼシア性の活性型丘疹、活性型膿疱、紅斑、活性型皮疹を治癒し、毛細血管の拡張を押さえ、毒性が低く、副作用が少なく、且つ長時間に亘る薬効持続性を有している。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明のロゼシア治療剤は、上記一般式(1)で表わされるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするものである。

上記一般式(1)において、Rで示される低級アルキル基としては、例えばメ  
10 チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を挙げることができる。またXで示されるハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等を例示できる。

上記一般式(1)で表される化合物の中でも、特に(±)-9-フルオロ-6,  
15 7-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カルボン酸が好適である。

上記一般式(1)で表わされる化合物に、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩とすることができる。該酸としては、例えば、塩酸、  
20 硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また、本発明の一般式(1)で表わされる化合物に、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナト  
25 リウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物及びその塩は、通常分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグ

ラフィー等を例示できる。

一般式(1)で表される化合物及びその塩は、これらをロゼシア治療剤として用いるに当たり、通常製剤学的担体と共に製剤組成物の形態とされる。担体としては使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示できる。

ロゼシア治療剤の投与単位形態としては各種の形態を治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等、また、吸入剤、外用エアゾール等の噴霧剤、更に液状塗布剤、ローション剤、ゲル剤、油性軟膏剤、O/W型親水軟膏剤及びW/O型吸水軟膏剤等の乳剤性軟膏基剤、水溶性軟膏基剤、クリーム剤、リニメント剤、パップ剤、パスタ剤、硬膏剤、乳剤等の外用剤、シート状剤等が挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、

多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンをロゼシア治療剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品をロゼシア治療剤中に含有させることもできる。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野で公知のものを広く使用でき、例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を例示できる。

外用剤とする場合の基剤としては、油性基剤を1種単独で又は2種以上混合して、また水溶性基剤を1種単独で又は2種以上混合して使用できる。これらの基剤としては、具体的には、ラッカセイ油、ゴマ油、ダイズ油、サフラワー油、アボガド油、ヒマワリ油、トウモロコシ油、ナタネ油、メンジツ油、ひまし油、ツバキ油、ヤシ油、オリーブ油、ケシ油、カカオ油、牛脂、豚脂、羊毛脂等の油脂類；これらの油脂類に水素添加等の化学変化を行って改質したもの；ワセリン、

- パラフィン、シリコン油、スクワラン等の鉱物油；イソプロピルミリステート、  
N-ブチルミリステート、イソプロピルリノレート、プロピルリシノレート、イ  
ソプロピルリシノレート、イソブチルリシノレート、ヘブチルリシノレート、ジ  
エチルセバケート、ジイソプロピルアジベート、セチルアルコール、ステアリル  
5 アルコール、サラシミツロウ、ゲイロウ、木ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、  
セラックロウ等の高級脂肪酸エステル、高級脂肪酸アルコール及びワックス類；  
ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；炭素数12～18の  
飽和又は不飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセライドの混合物；エチレングリコ  
ール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコ  
ール、グリセリン、ブチルアルコール、ペンタエリトリール、ソルビトール、  
マンニトール等の多価アルコール；アラビアゴム、ベンゾインゴム、グアヤク脂、  
トラガントゴム等のガム質；ゼラチン、デンプン、カゼイン、デキストリン、ペ  
クチン、ペクチンナトリウム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチ  
ルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒ  
15 ドロキシプロピルセルロース、ニトロセルロース、結晶セルロース等の天然水溶  
性高分子；ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロ  
リドン、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレン  
イミン等の合成水溶性高分子；非イオン、陰イオン、両性イオン、陽イオン性等  
の界面活性剤；エタノール、イソプロパノール、水等を例示できる。
- 20 上記外用剤の製造の際には、必要に応じて、公知の各種基剤、例えば賦形剤、  
結合剤、滑沢剤、崩壊剤等を使用することができ、更に必要に応じて本発明の効  
果を損なわない範囲内で、各種の油脂、ロウ、炭化水素、脂肪酸、高級アルコー  
ル、エステル油、金属石鹼等の油性原料、動物・植物抽出物、ビタミン剤、ホル  
モン剤、アミノ酸等の薬効剤、界面活性剤、色素、染料、顔料、香料、防腐剤、  
25 殺菌剤、保湿剤、増粘剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、紫外線吸収剤、紫外  
線散乱剤、pH調整剤の他、既に公知の各種成分や添加剤を適宜組合わせて使用  
することができる。

本発明のロゼシア治療剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特



に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常治療剤組成物中に約1～70重量%とするのがよい。

本発明のロゼシア治療剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与され、また外用剤の場合には塗布される。

本発明のロゼシア治療剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当たり、約0.2～100mg程度とするのがよい。また上記治療剤を3～4回に分けて投与すればよい。外用剤の場合は、通常有効成分化合物の量が、1日当たり10mg程度を1～2回に分けて塗布するのがよい。

#### 15 実施例

以下に製剤例及び薬理試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

##### 製剤例 1

|            |       |
|------------|-------|
| 一般式(1)の化合物 | 200mg |
| ブドウ糖       | 250mg |
| 注射用蒸留水     | 適量    |
| 全量         | 5ml   |

注射用蒸留水に一般式(1)の化合物及びブドウ糖を溶解させた後5mlのアンフルに注入し、窒素置換後121℃で15分間加圧滅菌を行って上記組成物の注射剤を得る。

##### 25 製剤例 2

|                   |      |
|-------------------|------|
| 一般式(1)の化合物        | 100g |
| アビセル(商標名、旭化成(株)製) | 40g  |
| コーンスターチ           | 30g  |

|   |                   |      |
|---|-------------------|------|
|   | ステアリン酸マグネシウム      | 2 g  |
|   | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 10 g |
|   | ポリエチレングリコール-6000  | 3 g  |
|   | ヒマシ油              | 40 g |
| 5 | エタノール             | 40 g |

本発明化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R 10 mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

#### 製剤例 3

|    |   |       |
|----|---|-------|
|    | (±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カルボン酸 |       |
| 15 | ルボン酸  | 2 g   |
|    | 精製ラノリン  | 5 g   |
|    | サラシミツロウ   | 5 g   |
|    | 白色ワセリン  | 88 g  |
|    | 全 量   | 100 g |

サラシミツロウを加温して液状とし、次いで本発明化合物、精製ラノリン及び白色ワセリンを加え液状となるまで加温後、固化し始めるまで攪拌して、上記組成の軟膏剤を得る。

#### 製剤例 4 クリーム

|    |   |        |
|----|---|--------|
|    | (±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カルボン酸 |        |
| 25 | ルボン酸  | 1.0 g  |
|    | 白色ワセリン  | 10.0 g |

|   |                  |          |
|---|------------------|----------|
|   | 軽質流動パラフィン        | 9. 0 g   |
|   | ステアリルアルコール       | 4. 0 g   |
|   | ポリオキシエチレンセチルエーテル | 3. 0 g   |
|   | 濃グリセリン           | 10. 0 g  |
| 5 | 精製水他             | 適 量      |
|   | 計                | 100. 0 g |

## 製剤例 5

成分 I

|    |                  |         |
|----|------------------|---------|
|    | 白色ワセリン           | 10. 0 g |
| 10 | 軽質流動パラフィン        | 9. 0 g  |
|    | ステアリルアルコール       | 4. 0 g  |
|    | セタノール            | 4. 0 g  |
|    | ポリオキシエチレンセチルエーテル | 3. 0 g  |

成分 II

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 15 | (±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ-1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カルボン酸 | 1. 0 g  |
|    | グリセリン   | 10. 0 g |
| 20 | ジ(β-オキシエチル)アミン  | 0. 1 g  |
|    | 精製水   | 58. 9 g |

上記製剤例 4 と同様にして、クリーム形態の外用剤を得る。

## 製剤例 6 軟膏剤

|    |                             |          |
|----|-----------------------------|----------|
|    | 白色ワセリン                      | 73. 54 g |
| 25 | 軽質流動パラフィン                   | 10. 0 g  |
|    | セタノール                       | 5. 0 g   |
|    | コレステロール                     | 4. 0 g   |
|    | (±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒ |          |

|   |                             |          |
|---|-----------------------------|----------|
|   | ドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ   |          |
|   | -1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カ |          |
|   | ルボン酸                        | 1. 0 g   |
|   | 水酸化ナトリウム                    | 0. 112 g |
| 5 | プロピレングリコール                  | 5. 0 g   |
|   | ジ(β-オキシエチル)アミン              | 0. 2 g   |
|   | エデト酸ナトリウム                   | 0. 1 g   |
|   | 精製水                         | 1. 048 g |

## 製剤例 7

10

成分 I

|    |                  |        |
|----|------------------|--------|
|    | 白色ワセリン           | 6. 5 g |
|    | 軽質流動パラフィン        | 6. 0 g |
|    | ステアリルアルコール       | 2. 5 g |
|    | セタノール            | 2. 5 g |
| 15 | ポリオキシエチレンセチルエーテル | 2. 0 g |

成分 II

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
|    | (±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒ |           |
|    | ドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ   |           |
|    | -1H, 5H-ベンゾ[i, j]-キノリジン-2-カ |           |
| 20 | ルボン酸                        | 1. 0 g    |
|    | 水酸化ナトリウム                    | 0. 112 g  |
|    | ジ(β-オキシエチル)アミン              | 0. 36 g   |
|    | 精製水                         | 79. 028 g |

上記成分 I を約 80℃ に加熱し、融解する。別に、成分 II を溶解混合し、約 80℃ に加熱した後、成分 I と混合し、冷却し、乳液形態の外用剤を得る。

25

## 製剤例 8 ローション

(±)-9-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-8-(4-ヒ  
ドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ

—1H, 5H—ベンゾ [i, j] —キノリジン—2—カ

|                   |         |
|-------------------|---------|
| ルボン酸              | 1. 0 g  |
| イソプロピルアルコール       | 62. 4 g |
| プロピレングリコール        | 2. 5 g  |
| トリ (β—オキシエチル) アミン | 0. 4 g  |
| 水酸化ナトリウム          | 0. 2 g  |
| 精製水               | 適 量     |

|     |        |
|-----|--------|
| 全 量 | 100 ml |
|-----|--------|

#### 試験例

- 10 製剤例4に準じて製造したクリーム〔(±)—9—フルオロ—6, 7—ジヒドロ—8—(4—ヒドロキシ—1—ピペリジル)—5—メチル—1—オキソ—1H, 5H—ベンゾ [i, j] —キノリジン—2—カルボン酸を1%含有〕を、顔面に紅潮があり、且つ15個以上の活性膿疱又は丘疹を有するロゼシア患者13名に1日2回、外用塗布を行った。この患者13名のうち11名は前治療ありの患者
- 15 であり、前治療薬は、ミノサイクリン6例、メトロニダゾール5例、オキシテトラサイクリン2例、エリスロマイシン2例、テトラサイクリン1例、過酸化ベンゾイル1例、酢酸亜鉛1例、ドキシサイクリン1例、フルオシノニド1例、ナイスタチン1例、白色ワセリン液1例であった。

- 20 上記クリームの塗布を開始してから12週間後に主治医が該クリームのロゼシアに対する全般改善度を治癒、著明改善、改善、不変及び悪化の5段階で判断したところ、次に示す結果が得られた。即ち、患者13名中、治癒と判断された患者は2名（全体の15.4%）、著明改善と判断された患者は9名（全体の69.2%）で、改善率は84.6%にも達し、不変と判断された患者は僅か2名（全体の15.4%）に過ぎなかった。

- 25 このことから、本発明のロゼシア治療剤は、前治療を行っても完治しなかったロゼシア患者に対しても有効に作用して、ロゼシアの症状を改善できることが判る。

### 産業上の利用可能性

本発明の一般式(1)のベンゾヘテロ環誘導体又はその塩は、従来のミノサイクリン等の抗生物質の治療剤でも完治しない病因不明の難治性のロゼシアにも有効であり、毒性が低く、副作用が少なく、且つ長時間に亘る薬効持続性を有する

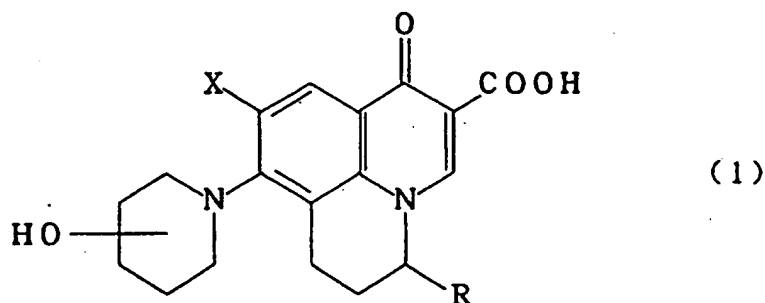
5      ロゼシア治療剤として有効である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)

5

10



15

〔式中、Rは低級アルキル基、Xはハロゲン原子を示す。〕

で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするロゼシア治療剤。

20

2. 有効成分が(±)-9-フルオロ-6,7-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-5-メチル-1-オキソ-1H,5H-ベンゾ[i,j]-キノリジン-2-カルボン酸及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求の範囲第1項に記載のロゼシア治療剤。

25

3. ロゼシア治療剤を製造するための請求の範囲第1項記載の一般式(1)で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種の化合物の使用。

4. 請求の範囲第1項記載の一般式(1)で表されるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種の化合物を用いるロゼシアの治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01667

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/435, C07D455/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/435, C07D455/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS Online

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | JP, 58-90511, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>May 30, 1983 (30. 05. 83),<br>Claim etc. (Family: none)   | 1 - 3                 |
| A         | JP, 57-81486, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>May 21, 1982 (21. 05. 82),<br>Claim etc. & GB, 2086905, A & FR, 2493849, A<br>& US, 4399134, A  | 1 - 3                 |
| A         | Setsuko Nishijima et al., "Activity of Eight Fluoroquinolones against Both Methicillin-Susceptible and -Resistant <u>Staphylococcus aureus</u> Isolated from Skin Infections.", The Journal of Dermatology, Vol. 22, (1995), p. 153-155 | 1 - 3                 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 15, 1997 (15. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 23, 1997 (23. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01667

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
It pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/01667

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A 61K 31/435, C 07D 455/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A 61K 31/435, C 07D 455/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | JP, 58-90511, A (大塚製薬株式会社), 30. 5月. 1983 (30. 05. 83), 特許請求の範囲等, (ファミリーなし)   | 1-3              |
| A               | JP, 57-81486, A (大塚製薬株式会社), 21. 5月. 1982 (21. 05. 82), 特許請求の範囲等<br>& GB, 2086905, A & FR, 2493849, A & US, 4399134, A  | 1-3              |
| A               | Setuko Nishijima et al, 「Activity of Eight Fluoroquinolones against Both Methicillin-Susceptible and -Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Isolated from Skin Infections.」, The Journal of Dermatology, 第22巻, (1995), p. 153-155 | 1-3              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 07. 97

国際調査報告の発送日

23.07.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

印

4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
  
人又は動物の身体の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。